

OSTEOPOROSI NEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A TRAPIANTO D'ORGANO

Sandro Giannini§, Stefania Sella§, Luca Dalle Carbonare‡

§Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica Medica I, Università di Padova

‡Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Medicina Interna D, Università di Verona

Indirizzo per corrispondenza: Dr. Sandro Giannini

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Clinica Medica I, Università di Padova

Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova

tel: +39-049-8212169; fax: +39-049-8212151; e-mail: sandro.giannini@unipd.it

ABSTRACT

Transplantation is actually the most reliable treatment for many patients with end-stage organ failure. Due to the progresses both in surgical techniques and immunosuppressive treatment, long-term patient survival has remarkably increased in the last years. In spite of this, a number of complications still can occur after transplant and, among them, post-transplantation bone disease is one of the most frequent. Osteoporosis can be detected in up to 50-60% of transplant recipients, while fragility fractures, mostly of the vertebrae, may be present in 10-40% of patients. Corticosteroids use is one of the most important pathogenetic factors. More contrasting data have been reported about the effects on bone metabolism of cyclosporin A and tacrolimus. The underlying organ disease is probably the most important factor affecting skeletal tissue, thus explaining the large differences existing in the clinical course of bone disease in this setting. No treatment protocol has been fully validated in preventing fractures in these patients. However, recent data indicate that several drugs are effective in preventing or treating post-transplantation bone loss.

Key words: *osteoporosis, immunosuppressive therapy, transplantation*

RIASSUNTO

Da molti anni, ormai, il trapianto è diventato un concreto ed efficace approccio terapeutico per molte patologie terminali d'organo, quali quelle di rene, cuore, fegato, polmone e pancreas, nonché per molti pazienti affetti da patologie ematologiche. Tuttavia, è ben noto che il trapianto d'organo può essere gravato da diverse complicanze cliniche, tra le quali l'osteoporosi è una delle più frequenti e rilevanti. Gradi diversi di fragilità ossea sono spesso presenti già prima del trapianto, in relazione alle diverse alterazioni del metabolismo scheletrico che caratterizzano insufficienza renale, epatica, cardiaca, polmonare e pancreatica. Si stima che oltre il 10% dei pazienti possa presentare fratture prima del trapianto. Tuttavia, la percentuale di pazienti con osteoporosi e fratture cresce in modo drammatico dopo il trapianto. Il trapianto di cuore e di polmone sembrano essere le tipologie maggiormente gravate dal rischio di fratture osteoporotiche, potendo raggiungere oltre il 50% e fino al 35% dei pazienti, rispettivamente. In epoca post-trapianto, oltre alle alterazioni metaboliche ancora presenti in relazione alla malattia che ha condotto all'insufficienza terminale d'organo (come ad esempio l'iperparatiroidismo secondario persistente nel trapianto di rene), il principale fattore di rischio per osteoporosi e fratture è certamente rappresentato dall'assunzione della terapia immunosoppressiva. Se non è ancora del tutto chiaro l'effetto della ciclosporina A e del tacrolimus sul metabolismo osseo, l'impiego di glucocorticoidi costituisce senza dubbio il fattore causale di maggiore rilievo. Nel soggetto trapiantato, infatti, i glucocorticoidi sono adoperati, almeno in fase iniziale, a dosi molto elevate, nella maggioranza dei casi mantenuti in terapia per un tempo indefinito e spesso usati ad alto dosaggio per il trattamento degli episodi di rigetto. Nuove prospettive terapeutiche sembrano affacciarsi oggi per il trattamento di questa condizione. Seppure in studi di dimensioni contenute, infatti, diversi bisfosfonati si sono dimostrati efficaci nel prevenire la perdita di massa ossea e, in qualche caso, nel ridurre il rischio di frattura. In conclusione, l'osteoporosi post-trapianto d'organo rappresenta una delle più severe forme di malattia fragilizzante dello scheletro. Tuttavia, la sempre crescente attenzione nei confronti di questa condizione potrà garantire un adeguato approccio diagnostico e terapeutico a questa malattia.

Parole chiave: *osteoporosi, terapia immunosoppressiva, trapianto*

INTRODUZIONE

Da molti anni, ormai, il trapianto è diventato un concreto ed efficace approccio terapeutico per molte patologie terminali d'organo, quali quelle di rene, cuore, fegato, polmone e pancreas.

Negli Stati Uniti, tra il 1988 ed il 2003 sono stati effettuati circa 300.000 nuovi trapianti, di cui la maggioranza nel sesso maschile (circa 180.000). Il numero di trapianti effettuati ogni anno è in con-

tinuo aumento e, sempre negli Stati Uniti, raddoppiato tra il 1988 ed il 2002 (United Network for Organ Sharing, www.unos.org, 2003). In Italia, le stime più recenti indicano come, tra il 1992 ed il 2003, siano stati effettuati circa 25.000 trapianti d'organo. Attualmente, il nostro paese si colloca ai primi posti, nell'ambito della Comunità Europea, per numero di donazioni e qualità del trapianto. Anche la sopravvivenza dei soggetti sottoposti a trapianto è rapidamente aumentata; ciò si deve, principalmente, ai progressi in

tema di terapia immunosoppressiva ed inoltre, al notevole affinamento delle tecniche chirurgiche. Sia la numerosità che l'età media della popolazione trapiantata sono quindi in aumento, anche per la recente tendenza a trapiantare soggetti in fasce d'età più avanzata.

L'osteoporosi è una complicanza ben riconosciuta del trapianto d'organo. La perdita di massa ossea che si osserva a breve termine in pazienti sottoposti a trapianto è drammaticamente importante: si calcola che nei primi 6-12 mesi dopo il trapianto essa possa raggiungere l'1-2 % per mese ed essere maggiore del 15-20 % entro il primo anno (1). Tale riscontro è ancora più importante se si considera che il 7-43 % dei soggetti con insufficienza cronica terminale di rene, fegato, polmone e cuore risulta affetta da osteoporosi già prima del trapianto.

Gli studi di incidenza e prevalenza delle fratture osteoporotiche nel trapianto, purtroppo condotti spesso su casistiche modeste, dipingono uno scenario di estrema severità. Infatti, la prevalenza di fratture scheletriche sembra essere 3-7 volte superiore rispetto a quella della popolazione generale europea di pari età. Circa il 10-15 % dei trapiantati di rene lamenta fratture patologiche. Nei soggetti con insufficienza epatica terminale prima del trapianto, la frequenza delle fratture è già prossima al 10-15 % ed aumenta fino al 20-35 % dopo il trapianto. Inoltre, circa il 25-35 % dei cardiotrapiantati ed oltre il 30 % dei soggetti sottoposti a trapianto di polmone lamentano fratture patologiche.

La sede delle fratture differisce nei vari tipi di trapianto: in quello di cuore, fegato e polmone sono decisamente più frequenti le fratture dello scheletro assiale, mentre nel trapianto renale sembrano prevalere le fratture delle ossa lunghe, verosimilmente conseguenza del persistente iperparatiroidismo, quasi sempre presente in questi pazienti.

La morbidity delle fratture dopo trapianto d'organo può assumere aspetti di particolare rilievo clinico: una grave cifosi e la severa rachialgia cronica che conseguono alle fratture vertebrali possono non solo limitare i benefici del trapianto attraverso una riduzione delle capacità funzionali in genere, ma anche compromettere specifiche attività d'organo, quali la funzione respiratoria, in soggetti sottoposti a trapianto di polmone o cuore. L'immobilità e le necessità chirurgiche dettate da fratture degli arti possono, inoltre, accrescere il già elevato rischio infettivologico in pazienti necessariamente immunodepressi.

EZIOLOGIA

Dal punto di vista eziopatogenetico, la dinamica con cui questa patologia si sviluppa e si trasforma nel tempo non è ancora del tutto nota. Le principali cause di osteoporosi nel trapianto sono, comunque, certamente ascrivibili alla malattia terminale d'organo ed alla terapia immunosoppressiva (Figura 1). Per quanto concerne la necessità di una cronica immunosoppressione e gli eventuali episodi di rigetto, queste condizioni prevedono l'impiego di dosi spesso assai elevate di corticosteroidi, ciclosporina e altri immunosoppressori.

Effetti scheletrici della terapia immunosoppressiva

Glucocorticoidi

E' ben noto che l'uso dei glucocorticoidi è responsabile dell'insorgenza di osteoporosi e gli effetti sullo scheletro e sul metabolismo fosfo-calcico di questi farmaci sono stati lungamente studiati. E'

Figura 1. Effetti dei farmaci immunosoppressori sull'osso e sul metabolismo minerale

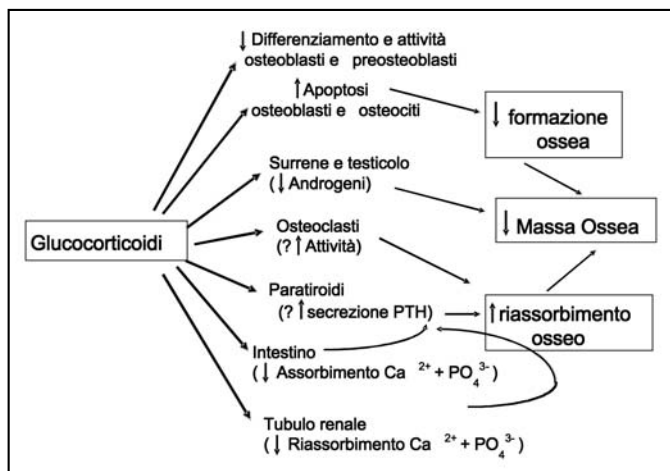
Farmaci immunosoppressori	Effetti su osso e metabolismo minerale
Ciclosporina A e G	Ridotta sintesi di ormoni gonadici? Aumento della neoformazione ossea in animali da esperimento (nell'uomo?) Aumento del riassorbimento osseo in animali da esperimento (nell'uomo?) Sindrome algica alle gambe, con o senza osteonecrosi
Tacrolimus (FK506)	Ridotta sintesi ormoni gonadici? Aumento del turnover osseo
Azatioprina	Aumento del numero degli osteoclasti? Nessuna modificazione della massa ossea

noto che dosi di prednisone-equivalenti pari o superiori a 7.5-10 mg/die sono in grado di indurre una sostanziale perdita di massa ossea a prescindere dall'età, razza o stato menopausale. Tuttavia, più recenti osservazioni suggeriscono che anche dosi di prednisone comprese tra 2.5-5 mg/die sono in grado di aumentare in modo significativo il rischio di fratture, prevalentemente a carico dell'osso trabecolare.

In genere, già nel primo mese dopo il trapianto ed in particolare in presenza di rigetto, può rendersi necessario un trattamento con dosi di prednisone-equivalenti che superano, solo in questo periodo, anche i 2-3 grammi. Inoltre, nella maggioranza dei casi, dosi relativamente elevate di steroidi continuano ad essere somministrate durante i primi 4-6 mesi dall'intervento, che soltanto in una parte dei pazienti possono poi essere definitivamente eliminati dalla terapia immunosoppressiva.

La patogenesi della perdita di massa ossea indotta dagli steroidi è multifattoriale (Figura 2): essi inducono un'inibizione dose-dipendente del differenziamento e dell'attività delle cellule osteoblastiche e stimolano l'apoptosi di osteoblasti ed osteociti (2). Non esistono

Figura 2. Effetti dei glucocorticoidi sul metabolismo osseo



invece altrettante certezze per quanto riguarda l'effetto dei corticosteroidi sul riassorbimento osseo: alcuni studi hanno evidenziato una aumentata attività osteoclastica, associata ad un bilancio calcio negativo e ad un riscontro istologico di un aumentato riassorbimento osseo, mentre altri non hanno confermato questi dati (2). Da una nostro recente studio istomorfometrico su pazienti trattati con steroidi emerge come i parametri di riassorbimento, espressi come numero di osteoclasti ed estensione della superficie di riassorbimento siano aumentati, confermando una stimolazione del riassorbimento da parte del trattamento con glucocorticoidi (3).

Il trattamento con glucocorticoidi induce inoltre, una marcata riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio ed un aumento della sua escrezione urinaria, per ridotto riassorbimento tubulare di questo ione. Tuttavia, la presenza di iperparatiroidismo secondario al bilancio calcio negativo ed alla riduzione del trasporto del calcio nelle cellule paratiroidi nei soggetti trattati con dosi farmacologiche di steroidi, rimane ancora assai controversa.

Dosi molto elevate di steroidi possono associarsi ad ipogonadismo, sopprimendo l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, spesso già presente prima del trapianto come corollario dell'insufficienza terminale d'organo; l'alterazione della funzione gonadica induce, come noto, in entrambi i sessi un marcato aumento del turnover osseo, con prevalenza dei fenomeni di riassorbimento. Anche l'ipogonadismo maschile è molto frequente nei pazienti affetti da patologie terminali d'organo: la massa ossea, si riduce rapidamente prima e durante i primi 6-12 mesi dal trapianto e bassi livelli di testosterone possono condizionarne l'andamento. Tuttavia, i livelli di testosterone ritornano nella norma dopo 6-12 mesi dal trapianto.

La somma di questi effetti induce una rapida perdita di massa ossea, cui può concorrere la miopatia associata alla terapia steroidea, mediante un'alterazione delle forze gravitazionali sullo scheletro e la riduzione della mobilità, aumentando il rischio di fratture anche per una maggiore propensione alla caduta. Tuttavia, nonostante le suddette evidenze, una relazione diretta tra entità della terapia steroidea, andamento della massa ossea e rischio di frattura in soggetti sottoposti a trapianto d'organo, non è stata finora ben delineata. L'ipotesi più ragionevole per spiegare tale paradosso sembrerebbe correlata alla tipologia degli studi eseguiti: l'assoluta maggioranza delle esperienze è stata, infatti, condotta nei primi 6-12 mesi dopo il trapianto, quando molti altri fattori (effetti della malattia di base, immobilizzazione relativa o assoluta, ipogonadismo, malnutrizione, ecc.) contribuiscono in modo rilevante all'insorgenza dell'osteoporosi, oscurando in parte il ruolo patogenetico dei corticosteroidi. Una nostra recente esperienza, condotta su soggetti epato-trapiantati, ha invece dimostrato come la terapia steroidea mantiene un effetto osteolesivo ben evidente anche a ragguardevole distanza dal trapianto (4).

Ciclosporina

L'introduzione della ciclosporina nel campo dei trapianti, che risale ai primi anni '80, ha ridotto notevolmente il numero degli episodi di rigetto, alterando la risposta immunitaria mediante l'inibizione delle cellule T. La ciclosporina è un piccolo peptide di origine fungina, capace di legare un recettore citoplasmatico della famiglia delle ciclofilline. Il complesso che ne deriva lega la calcineurina, formando un composto che inibisce l'attivazione del gene per IL2 e stimola l'espressione del gene per il TGFβ. Gli effetti della ciclosporina A (CsA) sul metabolismo scheletrico sono ancora oggi molto controversi. "In vitro", questa sostanza induce una inibizione dose-dipendente del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, mentre "in vivo", su

animali da esperimento, provoca una osteopenia ad alto turnover, molto simile a quella che si osserva dopo castrazione (1), un aumento dell'attività 1α-idrossilasi renale e dei livelli ematici di vitamina D. Sempre nei ratti, la ciclosporina A appare essere in grado di causare una disfunzione gonadica ed indurre indirettamente una perdita di mineralizzazione scheletrica (5). Gli studi sull'uomo hanno fornito risultati contrastanti. Infatti, nella maggioranza dei protocolli antirigetto, la ciclosporina viene utilizzata in associazione con gli steroidi: risulta quindi molto difficile determinarne gli specifici effetti sull'osso e sul metabolismo minerale. Tuttavia, al contrario di quanto osservabile nei pazienti che assumono solo glucocorticoidi, un aumento patologico del turnover osseo ed un significativo aumento della osteocalcina sono stati descritti in pazienti sottoposti a trapianto di rene, cuore (6) e fegato trattati anche con CsA. E' possibile che tali risultati riflettano in parte il calo della clearance dell'osteocalcina, dovuta alla nota nefrotossicità della ciclosporina A. Nonostante le evidenze sulle alterazioni del turnover osseo apparentemente indotte anche nell'uomo dalla CsA, non esistono studi prospettici che dimostrino una relazione concreta tra uso di CsA e riduzione della massa ossea. Inoltre, uno studio effettuato su trapiantati di rene in monoterapia con CsA, ha evidenziato una stabilità della densità ossea vertebrale nei primi sei mesi dopo il trapianto, con una tendenza all'incremento al 18 mese di follow-up (7).

FK 506 (Tacrolimus)

L'FK 506, un macrolide fungino, è un immunosoppressore relativamente nuovo, comunemente utilizzato nell'ambito dei trapianti. L'azione immunosoppressiva dell'FK 506 si esplica con una azione simile a quella della ciclosporina. Sui ratti, l'FK 506 comporta una riduzione della massa ossea simile a quella osservata con la ciclosporina; tuttavia anche questo farmaco viene in genere utilizzato in associazione ai glucocorticoidi e quindi risulta complesso definirne l'azione specifica sull'omeostasi minerale.

Azatioprina

L'azatioprina, un derivato della mercaptopurina, è un altro agente immunosoppressore usato in associazione a ciclosporina e glucocorticoidi dopo trapianto d'organo. In studi effettuati su ratti, non sono stati osservati effetti di tale farmaco sulla massa ossea.

ASPETTI CLINICI DELL'OSTEOPOROSI NEL TRAPIANTO

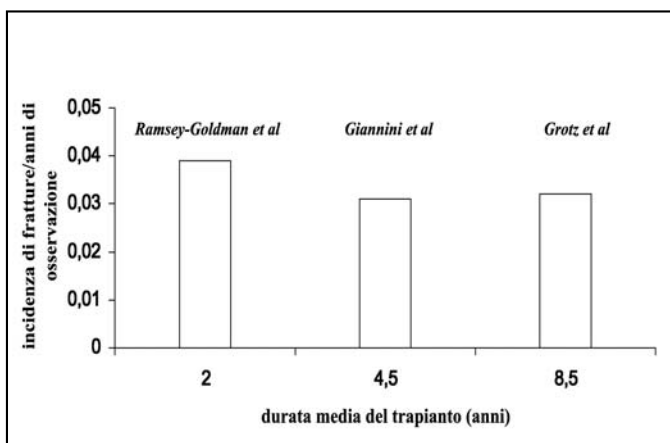
Sebbene come già detto, molti fattori siano coinvolti nella patogenesi di questo tipo di osteopenia, la peculiarità della malattia ossea nei vari tipi di trapianto, nonché la sua diversa consistenza ed andamento nel tempo, sono condizionate dalla specificità dell'organo interessato dalla malattia terminale e, in molti casi, dalla particolare condizione morbosa che l'ha generata.

Trapianto di rene

L'insufficienza renale terminale è invariabilmente complicata dalla presenza dell'osteodistrofia uremica, caratterizzata da una combinazione di iperparatiroidismo secondario, osteite fibrosa, osteomalacia ed osteosclerosi. Inoltre, molti pazienti con insufficienza renale terminale risultano ipogonadici e sono stati sottoposti a terapie farmacologiche con steroidi, ciclosporina, idrossido di alluminio e diuretici dell'ansa, che comportano effetti negativi sulla massa ossea e sul metabolismo minerale. Istologicamente, l'osteodistrofia renale si presenta soprattutto sotto due forme: ad alto turnover (con o senza

osteite fibrosa) causata dall'iperparatiroidismo, oppure a basso turnover con malattia adinamica dell'osso. Più rari sono i quadri di osteomalacia isolata. A dispetto della normalizzazione della funzione renale, alterazioni clinicamente rilevanti del metabolismo scheletrico tendono a permanere, o anche a peggiorare dopo il trapianto. Osservazioni indipendenti hanno evidenziato come la prevalenza di fratture da fragilità dopo trapianto possa raggiungere il 7-14 % dei casi (8,9). La prevalenza di fratture sembra peraltro molto più elevata e nell'ordine del 40-49 % dei casi nei diabetici sottoposti a trapianto renale. A differenza di quanto avviene per gli altri tipi di trapianto, nel caso del trapianto di rene le fratture interessano tipicamente lo scheletro corticale e sono, al contrario, decisamente meno frequenti a carico dello scheletro assiale. Ciò può essere in parte attribuito alla persistenza dopo il trapianto dell'iperparatiroidismo secondario, condizione tipica dell'insufficienza renale terminale. Questa evenienza è assai frequente ed interessa fino al 50 % dei pazienti, anche in presenza di normale funzione renale (10). Sebbene la paratiroidectomia pre-trapianto sembra associarsi ad un più elevato rischio di fratture post-trapianto (11), la persistenza dell'iperparatiroidismo sembra essere uno dei principali fattori correlabili con l'osteopenia post-trapianto di rene (12). Gli esatti meccanismi patogenetici che conducono alla persistenza dell'iperparatiroidismo secondario dopo trapianto non sono ancora ben noti. Tuttavia, si ritiene che essi siano in parte riconducibili alla severità della disendocrinia pre-trapianto, alla presenza di un pattern di secrezione autonoma con elevato set-point e ad un particolare polimorfismo del gene per il recettore per la vitamina D (12). Quest'ultimo è stato invocato anche per spiegare la perdita di massa ossea che si verifica in alcuni tipi di trapianto (13). La perdita di massa ossea che si verifica nei primi mesi dopo il trapianto è, in genere, più contenuta rispetto a quanto succede in altri casi di trapianto d'organo. Essa è, infatti, solo raramente superiore al 6-8 % nel primo anno dal trapianto. Questo aspetto è in larga parte giustificato dal minore dosaggio di corticosteroidi normalmente impiegato per l'immunosoppressione in questi pazienti. Diversi studi sembrano, tuttavia, indicare una sostenuta perdita di massa ossea anche nel lungo termine dopo il trapianto (12), in accordo con un'incidenza di nuove fratture scheletriche che non sembra essere molto diversa nel breve e nel lungo periodo dopo l'intervento (9, 11, 12) (Figura 3). Inoltre, è ormai ben definito come l'incidenza di fratture tende a crescere in modo progressivo, anche nel lungo termine dopo trapianto di rene (14).

Figura 3. Incidenza di fratture scheletriche in pazienti trapiantati di rene in relazione all'epoca del trapianto



L'osteonecrosi è un'altra condizione patologica frequente dopo trapianto di rene e la terapia con glucocorticoidi è ritenuta la causa più probabile di questa complicanza. L'avvento della ciclosporina ha consentito di ridurre il dosaggio di corticosteroidi necessari a mantenere un'efficace immunosoppressione, con conseguente diminuzione dei casi di osteonecrosi dopo trapianto renale. Tuttavia, la ciclosporina per sé (Figura 1) sembra essere associata ad una sindrome algica delle gambe, che qualche volta può essere complicata da fenomeni osteonecrotici.

Trapianto di fegato

Una massa ossea ridotta ed un alterato metabolismo minerale sono frequentemente riscontrabili in molti pazienti con insufficienza epatica cronica. I soggetti che giungono al trapianto di fegato per una patologia a più chiara impronta colestatica (Colangite Sclerosante o Cirrosi Biliare), evidenziano una forma più severa di osteoporosi, con una prevalenza di fratture sia in epoca pre che post-trapianto circa doppia rispetto ai soggetti con cirrosi di altra natura (15). La colestasi sembra giocare un ruolo diretto nelle modificazioni della massa ossea ed è probabile che i suoi prodotti possano contribuire all'inibizione della neof ormazione ossea, che caratteristicamente si osserva in questi pazienti. Altri fattori, quali, ad esempio, una marcata alterazione del metabolismo della vitamina D, l'ipogonadismo, una ridotta massa muscolare e la concomitante iponutrizione, svolgono un ruolo patogenetico rilevante ed un più marcato quadro osteodistrofico è stato osservato nelle forme più avanzate di cirrosi epatica (16). La presenza di osteoporosi è stata descritta anche in pazienti con cirrosi alcolica, emocromatosi, ed epatite autoimmune. Tutto ciò si associa ad una prevalenza di fratture, eminentemente vertebrali, già pari al 10-12 % dei casi prima del trapianto. Nei primi 12 mesi dopo il trapianto, la perdita di massa ossea può raggiungere il 15-20 %, con una incidenza di nuove fratture che nei primi 6-12 mesi può raggiungere il 25-45 % dei casi (17,18,19). Maggiore controversia esiste sull'andamento a lungo termine della densità ossea. Un progressivo recupero di mineralizzazione è stato descritto nei pazienti con precedente malattia epatica colestatica (4,18), mentre, nel suo complesso, la popolazione epato-trapiantata non sembra destinata a significativi incrementi di mineralizzazione scheletrica anche dopo molti mesi dal trapianto (20). Questo andamento sfavorevole sembra più tipicamente appannaggio dei soggetti trapiantati per cirrosi virale (4). Una possibile spiegazione di questo fenomeno potrebbe risiedere nel meno favorevole andamento clinico del trapianto in pazienti affetti da patologia virale, nei quali si assiste ad una recidiva della malattia di base anche nel 40-50 % dei casi.

Trapianto di cuore

Benchè una forma specifica di osteodistrofia non sia certamente caratteristica dei soggetti in attesa di trapianto di cuore, alcune casistiche riportano in questo contesto una prevalenza di osteoporosi e fratture sorprendentemente elevata. Infatti, in un recente studio condotto su pazienti con insufficienza cardiaca congestizia avanzata, il 50 % dei soggetti risultava osteopenico o osteoporotico alla densitometria vertebrale ed il 53 % aveva una mineralizzazione femorale significativamente ridotta rispetto a soggetti di controllo (21). Le cause della ridotta massa ossea in questi pazienti risultano poco chiare. Accanto a fattori eziopatogenetici quali la notevole limitazione funzionale, la cattiva ossigenazione, la terapia diuretica calcio-disperdente, l'insufficienza renale e la tendenza a sottoporre a trapianto di cuore soggetti relativamente più anziani, è possibile che altri aspetti contribuiscano a determinare la storia dell'osteopatia.

Inoltre, basse concentrazioni di vitamina D sono state riscontrate nel 30% dei pazienti con insufficienza cardiaca (21). Anche nei pazienti trapiantati di cuore l'osteoporosi e le fratture ad essa associate sono molto comuni. La prevalenza di fratture vertebrali varia in questi pazienti dal 18 al 50 %. In uno studio longitudinale, il 36% dei pazienti subiva una o più fratture durante il primo anno dal trapianto, nonostante un adeguato supplemento orale di calcio e vitamina D (22). Questa valutazione è stata successivamente del tutto confermata su di un campione ampio di cardiotrapiantati, in cui l'incidenza di fratture vertebrali raggiungeva il 30 % circa già nel primo anno dopo l'intervento (19). Tuttavia, a differenza di quanto accade per il trapianto di rene e quello di fegato è generalmente difficile identificare nei pazienti trapiantati di cuore, singoli fattori predittivi per un andamento particolarmente sfavorevole, tanto in termini di densità ossea, quanto per l'incidenza di fratture scheletriche. Ciò nonostante, un più elevato rischio di fratture è stato evidenziato nelle donne trapiantate. In generale, la storia naturale della perdita di massa ossea dopo trapianto di cuore è stata ben descritta. La massa ossea vertebrale di questi pazienti tende a ridursi di circa il 6-10% già durante i primi sei mesi dal trapianto, mentre nei mesi successivi e per i primi due anni dal trapianto la perdita di massa ossea si verifica ad un ritmo decisamente più lento, con un moderato trend al recupero a partire dal terzo anno. Sorprendentemente, il decremento di densità ossea è anche più severo a livello del femore prossimale, potendo raggiungere il 10-15 % entro il primo anno, senza evidenti segni di recupero anche nei successivi due, tre anni dal trapianto. Nel maschio, bassi livelli di testosterone sono stati documentati nei primi tre mesi dal trapianto. Dal punto di vista bioumorale è stato osservato, in questi pazienti, una transitoria riduzione dei livelli sierici di osteocalcina nei primi 6 mesi dopo il trapianto, con un progressivo ripristino dei valori di questa fino ai livelli pre-trapianto. Questo andamento è stato messo in relazione agli effetti negativi dell'esposizione ad alte dosi di corticosteroidi, con una ripresa della neoformazione ossea in rapporto alla concomitante riduzione del dosaggio di questi farmaci. Un andamento opposto, cioè con crescenti livelli ematici di osteocalcina nei primi 18 mesi dopo trapianto di cuore, è stato osservato in quei pazienti che venivano mantenuti in terapia immunosoppressiva con sola ciclosporina A (6), supportando l'ipotesi che questo farmaco sia in grado di indurre un elevato turnover osseo.

Trapianto di polmone

Una forma specifica di osteodistrofia, come quella riscontrabile nei candidati a trapianto di rene e fegato, non è stata riportata nei soggetti candidati a trapianto di polmone. Tuttavia, la ridotta mobilità, la malnutrizione, i bassi livelli di vitamina D e l'uso di steroidi sono importanti fattori di rischio per osteoporosi in questi pazienti. Una ulteriore peculiarità è rappresentata dalle alterazioni dell'equilibrio acido-base, che possono indurre significative variazioni del metabolismo minerale e che, in qualche caso, tendono a persistere anche dopo la sostituzione dell'organo (23). Anche la fibrosi cistica, spesso causa di trapianto polmonare, è associata ad osteopenia, dovuta principalmente ad ipogonadismo, ad un deficit della vitamina D e ad un alterato assorbimento intestinale di calcio. Un recente studio longitudinale ha rivelato che il 45% dei pazienti prima del trapianto ed il 73% dei pazienti già trapiantati risultavano osteoporotici (23). In un lavoro simile, su 70 pazienti studiati, il 34% dei soggetti trapiantati aveva una mineralizzazione del rachide normale e solo il 22 % dimostrava una densità ossea del femore prossimale nella norma (24). In entrambi gli studi, l'esposizione agli steroidi era

negativamente correlata alla mineralizzazione ossea. La prevalenza delle fratture era del 29% nei pazienti con bronchite cronica ostruttiva e 25% nei pazienti con fibrosi cistica (24).

Trapianto di midollo

Come per i pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi, anche i soggetti trapiantati di midollo osseo risultano affetti da osteopenia, sia prima che dopo il trapianto e per gli stessi fattori di rischio già richiamati (25). Inoltre, in preparazione del trapianto, questi pazienti sono trattati con dosi elevate di agenti mielotossici o con terapia radiante che riducono la formazione ossea ed aumentano il riassorbimento. In alcuni pazienti, questo trattamento provoca anche una disfunzione gonadica. Infine, il trattamento antirigetto cui i pazienti sono sottoposti dopo il trapianto, contribuisce in modo sostanziale alla perdita di massa ossea. Questa evenienza è stata descritta con maggiore chiarezza in un recente lavoro, in cui una severa perdita di massa ossea post-trapianto veniva osservata nell'allotrapianto, ma non nei soggetti sottoposti ad autotrapianto e quindi non trattati con immunosoppressori.

PREVENZIONE E TERAPIA

Molti pazienti, dunque, arrivano al trapianto d'organo con significative alterazioni del metabolismo scheletrico e ridotta massa ossea. Benché in letteratura non siano disponibili dati conclusivi che riguardino la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi da trapianto, diversi studi sono stati comunque condotti, pure se su casistiche limitate, allo scopo di valutare l'efficacia di diversi farmaci nel ridurre la perdita di massa ossea e/o il rischio di frattura.

I bisfosfonati, potenti inibitori del riassorbimento scheletrico, ed i metaboliti della vitamina D sono certamente i farmaci più studiati. I risultati ad oggi disponibili non sono sempre omogenei ed il fattore che sembra influenzare in modo maggiormente determinante l'esito del trattamento sembra essere il momento del suo inizio. Per tale motivo, considereremo gli studi a seconda che la terapia sia stata iniziata nell'immediato periodo post-trapianto (prevenzione) o in periodi successivi (terapia).

Prevenzione

Mentre i soggetti trapiantati di rene e non trattati vanno incontro ad una significativa perdita di massa ossea, il trattamento per 12 mesi con calcidiolo e calcio si è dimostrato efficace nel mantenere stabile o incrementare la massa ossea (26). Inoltre, l'uso di calcidiolo, in trapiantati di cuore, è associato ad un significativo decremento delle deformità vertebrali ed è risultato più efficace di calcitonina ed etidronato a cicli (27). L'utilizzo di alfacalcidiolo, in pazienti trapiantati di rene, ha condotto ad un aumento di massa ossea superiore al trattamento con solo calcio (28). Mentre basse dosi di calcitriolo sembrano non prevenire la perdita ossea, l'uso di alte dosi, in pazienti trapiantati di cuore e polmone, ha ridotto significativamente la perdita di densità a livello femorale. Tali effetti sembrano però venir meno dopo la sospensione del farmaco (29). Frequente risulta inoltre il riscontro, in questi pazienti, di ipercalcemia ed ipercalciuria.

In un gruppo di soggetti trapiantati di cuore il trattamento con etidronato non era in grado di arrestare completamente la perdita ossea che si verifica nei primi due anni dopo il trapianto (27,29,30). Effetti migliori sono stati ottenuti con altri bisfosfonati. Pazienti trapiantati di polmone trattati con pamidronato, calcio e vit.D raggiungevano una massa ossea significativamente superiore, dopo

24 mesi, rispetto ai pazienti trattati con solo calcio e vit.D (31). Lo stesso effetto non era però ottenuto nella prevenzione delle fratture. L'utilizzo di ibandronato e zoledronato endovena ha comportato una riduzione della perdita ossea e delle deformità vertebrali in pazienti trapiantati di fegato e rene (32,33,34). Pazienti trapiantati di cuore trattati con alendronato o calcitriolo sono stati messi a confronto con pazienti non trattati. Nei primi due gruppi non sono state riscontrate differenze significative in termini di massa ossea ed incidenza di fratture. Il gruppo di riferimento perdeva significativamente densità ossea ed andava incontro ad un numero maggiore di fratture (35).

Terapia

Anche il trattamento di pazienti già trapiantati da tempo sembra, comunque, una strategia terapeutica ragionevolmente efficace. In pazienti trapiantati di rene il trattamento con calcitriolo o calcitonina intranasale e calcio, iniziato dopo circa tre anni dal trapianto, si è dimostrato efficace nel ridurre la perdita di massa ossea a livello lombare (36). In un altro studio, su soggetti trapiantati di cuore, si è visto che in quelli trattati, dopo circa otto mesi dal trapianto, con calcitriolo o calcio, la massa ossea femorale era stabile e quella lombare aumentava del 7 % a 12 mesi e del 14 % a 24 mesi (37). Per quanto riguarda l'utilizzo di bisfosfonati, uno studio di Ippoliti et al. dimostrava che soggetti trapiantati di cuore, trattati con alte dosi di clodronato e calcio, andavano incontro ad un aumento significativo della massa ossea lombare (38). In pazienti trapiantati di cuore ed osteoporotici, trattati con pamidronato, calcio e vitamina D, iniziati circa sei mesi dopo il trapianto e continuati per tre anni, la massa ossea lombare aumentava del 14 %, mentre quella femorale veniva riportata a livelli pre-trapianto. In contrasto, nei controlli non osteo-

porotici, trattati con solo calcio e vit.D, si riscontrava solo un parziale recupero di massa ossea lombare e un significativo decremento di quella femorale (39). In un nostro studio condotto circa cinque anni dopo il trapianto di rene il trattamento con alendronato (10 mg/die) e calcitriolo (0,5 mg/die) era associato ad un aumento significativo della densità ossea lombare e femorale, densità che rimaneva invece stabile nel gruppo trattato con il solo calcitriolo (40).

Pur in assenza di studi controllati e di una certa estensione, appare chiaro come la correzione dell'ipogonadismo sia fondamentale per il mantenimento di un normale bilancio scheletrico. La somministrazione per 12 mesi di estroprogestinici in donne trattate con trapianto di midollo osseo circa 13 mesi prima, induceva un significativo incremento della densità ossea lombare. Dopo trapianto di cuore, la prevalenza di ipogonadismo può raggiungere il 24% dei casi (41) e la sua correzione, associata a supplementi orali di calcio, induce in entrambi i sessi un sostanziale recupero di massa ossea (41).

CONCLUSIONI

L'osteoporosi è una complicanza frequente e particolarmente severa del trapianto d'organo, che tende a manifestarsi sia nell'immediato periodo post-trapianto che nelle fasi successive della vita clinica di questi pazienti. Il tipo di trapianto e la terapia immunosoppressiva condizionano in modo decisivo il decorso della malattia ossea, il cui tempestivo riconoscimento può concorrere ad attenuarne le drammatiche conseguenze cliniche. Seppure non ancora disponibili risultati definitivi sulle possibilità di trattamento di questa condizione, sembrano affacciarsi ad un orizzonte molto prossimo prospettive terapeutiche di sicuro interesse.

BIBLIOGRAFIA

1. Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1-7
2. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1061-6
3. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, et al. Comparison of Trabecular Bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001; 16:97-103
4. Giannini S, Nobile M, Ciuffreda M, et al. Long term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation. *Osteoporosis Int* 2000; 11:417-24
5. Bowman AR, Dass DA, Dissanayake IR, et al. The role of testosterone in cyclosporine-induced osteopenia. *J Bone Miner Res* 1997; 12:607-15
6. Thiebaud D, Krieg MA, Gillard-Berger D, et al. Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:549-55
7. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, et al. Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63:380-6
8. Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after Organ Transplantation. *Am J Med* 1998; 104:459-69
9. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, et al. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res* 1999, 14: 456-63
10. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, et al. Persistently increased bone turnover and low bone density in long-term survivors to kidney transplantation. *Clin Nephrol* 2001; 56:353-63
11. Grotz WH, Munding FA, Gugel B, et al. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy x-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58:912-5
12. Giannini S, D'Angelo A, Nobile M, et al. The effects of vitamin D receptor polymorphism on secondary hyperparathyroidism and bone density after renal transplantation. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1768-73
13. Torres A, Machado M, Conepcion MT, et al. Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50:1726-33
14. Vautour LM, Melton LJ 3rd, Clarke BL, et al. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporosis Int* 2004; 15:160-7
15. Crosbie OM, Freaney R, McKenna MJ, et al. Bone density, vitamin D status, and disordered bone remodelling in end-stage chronic liver disease. *Calcif Tissue Int* 1999; 64:295-300
16. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60:148-54
17. Navasa M, Monegal A, Guanabens N, et al. Bone fractures in liver transplant patients. *Br J Rheumatol* 1994; 33:52-5
18. Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF, et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14:296-300
19. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: A follow-up study. *Lancet* 2001; 357:342-7
20. Crosbie OM, Freaney R, McKenna MJ, et al. Predicting bone loss following orthotopic liver transplantation. *Gut* 1999; 44:430-4
21. Shane E, Mancini D, Aaronson K, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med* 1997; 103:197-207
22. Shane E, Rivas M, Staron RB, et al. Fracture after cardiac transplantation: a prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1740-6
23. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, et al. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest* 1996; 9:1176-83
24. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996; 101:262-9
25. Carlson K, Simonsson B, Ljunghall S. Acute effects of high dose chemotherapy followed by bone marrow transplantation on serum markers of bone metabolism. *Calcif Tissue Int* 1994; 55:408-11
26. Talalaj M, Gradowska L, Marcinowska-Suchowierska E, et al. Efficiency of preventive treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with 25-hydroxyvitamin D3 and calcium in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1996; 28:3485-7
27. Garcia-Delgado I, Prieto S, Gil-Fraguas L, et al. Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60:155-9
28. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, et al. Preventing bone loss in renal transplant recipients with vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2975-9
29. Henderson K, Eisman J, Keogh A, et al. Protective effect of short-term calcitriol or cyclical etidronate on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res* 2001; 16:565-571
30. van Cleemput J, Daenen W, Geusens P, et al. Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients. A comparison of bisphosphonates and vitamin D. *Transplantation* 1996; 61:1495-9
31. Aris RM, Lester GE, Renner JB, et al. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:941-6
32. Grotz W, Nagel C, Poeschel D, et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am*

- Soc Nephrol* 2001; 12:1530-7
33. Hommann M, Abendroth K, Lehmann G, et al. Effect of transplantation on bone: Osteoporosis after liver and multivisceral transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34:2296-8
 34. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, et al. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation. *Kidney Int* 2003; 63:1130-6
 35. Shane E, Adesso V, Namerow PB, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004; 350:767-76
 36. Ugur A, Guvener N, Isiklar I, et al. Efficiency of preventive treatment for osteoporosis after renal transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32:556-7
 37. Stempfle HU, Werner C, Siebert U, et al. The role of tacrolimus (FK506)-based immunosuppression on bone mineral density and bone turnover after cardiac transplantation: A prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. *Transplantation* 2002; 73:547-52
 38. Ippoliti G, Pellegrini C, Campana C, et al. Clodronate treatment of established bone loss in cardiac recipients: A randomized study. *Transplantation* 2003; 75:330-4
 39. Krieg MA, Seydoux C, Sandini L, et al. Intravenous pamidronate as treatment for osteoporosis after heart transplantation: A prospective study. *Osteoporos Int* 2001; 12:112-6
 40. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, et al. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res* 2001; 16:2111-7
 41. Stempfle HU, Werner C, Ehtler S, et al. Prevention of osteoporosis after cardiac transplantation. *Transplantation* 1999; 68: 523-30